

ВОЗДЕЙСТВИЕ МИКРОФЛОРЫ НА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКУЮ ПЕРЕСТРОЙКУ СЛИЗИСТЫХ ВЛАГАЛИЩА И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЦИСТОПАТИЯХ

¹Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д.2

²Городская клиническая больница № 1, г. Новосибирск

630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6

³ООО «Хеликс Алтай», г. Барнаул

656067, г. Барнаул, ул. Ускова, д.33

Титяев И.И.², Удалов К.В.^{1,2}, Абдуллаев Н.А.¹, Тихонов И.В.³, Касьянов Д.С.²

Резюме

Введение. Опухолевые заболевания мочевого пузыря представляют собой гетерогенную патологию с выраженной клинической картиной и наличием инфекционного и вирусного агентов.

Цель: изучить урогенитальный микробиом и структурные изменения слизистых влагалища и мочевого пузыря при хронических цистопатиях.

Материалы и методы. Выполнено клинико-эндоскопическое и патоморфологическое исследование 112 женщин с рецидивирующим циститом (из них с лейкоплакией - 87). Проведены культуральные и микроскопические исследования биоптатов из Павликова треугольника и треугольника Льетто, в случае наличия лейкоплакии материал забирался и из участка визуально здоровой ткани.

Результаты. Во влагалище и в моче выявлена инфекция как патогенная, так и условно-патогенная, наибольшую активность и вирулентность составляли микроорганизмы, присущие кишечнику, чаще всего в микст-формах. Проведенный цитоморфологический анализ патологических процессов в сопряженных тканях треугольника Льетто мочевого пузыря и Павликова треугольника влагалища позволяет говорить о том, что возможно инфекция из влагалища проникает в мочевой пузырь по микроциркуляторной кровеносной и лимфатической системам, межсинаптическим щелям и межтканевым гнездам, приводя к изменениям, свойственным хроническому циститу, вплоть до грубых морфологических форм – лейкоплакии, с признаками гиперплазии и метаплазии, что относится к маркерам онкологического риска.

Заключение. Обозначенный комплекс клинических, эндоскопических и патоморфологических изменений, выделен в рамки «хронического цистовагинита». Профилактика онкологических заболеваний урогенитальной зоны связана с предупреждением ранней инициации неопластических процессов, а значит, и в своевременной диагностике и лечении воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: урогенитальная инфекция у женщин, хронический цистит, Павликов треугольник, метаплазия.

IMPACT OF MICROFLORA ON PATHOMORPHOLOGICAL REORGANIZATION OF VAGINAL AND BLADDER MUCOUS MEMBRANES IN CHRONIC CYSTOPATHY

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

630117, Russian Federation, Novosibirsk, Timakova Str. 2

²City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

630047, Russian Federation, Novosibirsk, Zalessky Str. 6

³Helix Altai, Barnaul, Russia

656067, Russian Federation, Barnaul, Uskova Str., 33

Tityaev I.I.², Udalov K.V.^{1,2}, Abdullaev N.A.¹, Tikhonov I.V.³, Kasyanov D.S.²

Abstract

Introduction. Tumor diseases of the bladder are a heterogeneous pathology with a pronounced clinical picture and the presence of infectious and viral agents.

The aim is to study the urogenital microbiome and structural changes in the mucous membranes of the vagina and bladder in chronic cystopathy.

Materials and methods. A clinical, endoscopic and pathomorphological study was conducted in 112 women with recurrent cystitis (87 of them with leukoplakia). Cultural and microscopic studies of biopsy samples from Pavlikov triangle and Lieto triangle were carried out; for leukoplakia, the material was also taken from the area of visually healthy tissue.

Results. Pathogenic and opportunistic infections were detected in the vagina and urine; the highest activity and virulence were microorganisms inherent in the intestinal tract, most often in mixed forms. Cytomorphological analysis

of pathological processes in conjugated tissues of the Lieto triangle of the bladder and Pavlikov triangle of the vagina suggests that it is possible that vagina infection from the vagina penetrates the bladder through the microcirculatory circulatory and lymphatic systems, intersynaptic fissures and interstitial nests, leading to changes characteristic of chronic cystitis, up to gross morphological forms, leukoplakia, with signs of hyperplasia and metaplasia, which refers to cancer risk markers.

Conclusion. *The indicated complex of clinical, endoscopic, and pathomorphological changes is identified as "chronic cystovaginitis". Prevention of urogenital zone oncological diseases is associated with the prevention of the early initiation of neoplastic processes and hence with timely diagnosis and treatment of inflammatory diseases.*

Keywords: *urogenital infection in women, chronic cystitis, Pavlikov triangle, metaplasia.*

Введение

Злокачественные новообразования нижних мочевых путей являются одной из актуальных проблем современной онкоурологии. Рак мочевого пузыря в структуре онкологической заболеваемости в РФ в 2020 году занимал среди мужского населения 9 место (4,6 %), среди женского – 17 место (1,1%) [1].

В амбулаторной практике большинству урологов и гинекологов приходится часто сталкиваться с инфекцией нижних мочевых путей (ИНМП), где преобладают женщины с хроническим циститом, с устойчивой уропатогенной флорой, трудно поддающейся антибактериальной терапии, что относит цистопатии к социально важным проблемам современности [2-5].

Более 15% сексуально активных женщин отмечают в течение года более одного эпизода цистита, а в течение всей жизни около 60% сталкиваются с этой проблемой [6,7]. Диагноз подтверждается наличием более 105 КОЕ/мл уропатогенов в средней порции мочи [2,8-13].

Анатомические особенности женского уrogenитального тракта способствуют колонизации влагалища, уретры и мочевого пузыря различными штаммами кишечной палочки, энтерококком фекальным, стафилококком сапрофитным, легочной клебсиеллой, протеем вульгарным, а также уrogenитальной флорой, передаваемой половым путем: хламидия, микоплазма, уреоплазма генитальная, грибы рода кандиды, гарднерелла вагинальная, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус папилломы человека 16 и 18 типов и цитомегаловирус [3,4,12-17].

У женщин, восприимчивых к ИНМП, патогенная кишечная палочка предпочтительно адгезируется в слизистой оболочке влагалища и ротовой полости, а изолированное скопление бактерий и их фрагментов находится глубоко внутри уретерия, поэтому применимы лечебные субстанции, действующие внутри клетки [18,19]. Возникает так называемая стабильная бактериальная колонизация мочевых путей, аналогичная комменсализму на других слизистых оболочках, выполняющая в некоторой степени даже протективную функцию и поэтому не требующая антибактериальной терапии. Так называемый человеческий микробиом считают мощным механизмом защиты от суперинфицирующих патогенных бактерий [19,20].

Трудности в подходах к терапии интерстициального цистита возникают в связи с множеством неясных вопросов в патогенезе с предполагаемой ролью нервно-сосудистого фактора [9,10].

Несмотря на значительный прогресс в изучении различных механизмов канцерогенеза, основные причины и закономерности разви-

тия неопластического процесса не ясны. Также опухолевые заболевания мочевого пузыря представляют собой гетерогенную патологию с выраженной клинической картиной, важно определить роль инфекционного и вирусного агента в патологической трансформации.

Хронические осложнения ИНМП ведут к изменениям переходного эпителия, что дает различные варианты метаплазии. Следует обращать внимание на «серые зоны лечения урологических инфекций», особенности вагинальной микрофлоры. Роль ИНМП в патогенезе неоплазии мочевого пузыря продолжает активно изучаться, давая пищу для новых клинических исследований и поиску новых подходов к диагностике и лечению.

Цель исследования - изучить уrogenитальный микробиом и структурные изменения слизистых влагалища и мочевого пузыря при хронических цистопатиях.

Материалы и методы

Выполнено клинко-эндоскопическое и патоморфологическое исследование 112 женщин в возрасте от 20 до 52 лет (в среднем 33,4±5,2 года) с хроническим циститом (из них с лейкоплакией - 87), протекающим на фоне патогенной и/или условно-патогенной уrogenитальной инфекции.

Критерии включения в исследование: рецидив цистита более 2 раз в течение 6 месяцев или более 3 раз в год. Критерии исключения: признаки острого бактериального цистита, острые воспалительные заболевания женских половых органов, гонококковая инфекция, сифилис, онкологические заболевания, неврологические и психические расстройства.

Обследование включало сбор жалоб, данные анамнеза, общий и локальный осмотр, с оценкой общеклинических лабораторных показателей. Для оценки микробиома биологический материал брали из средней порции мочи и соскоба влагалища: были проведены бактериологические и бактериоскопические исследования. Идентификация возбудителей *Ch. trachomatis*, *Tr. vaginalis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum* с помощью ДНК-диагностики методом полимеразной цепной реакции. Забор материала для биопсии: слизистые оболочки мочевого пузыря с лейкоплакией и участка визуально здоровой ткани из треугольника Льево; слизистая влагалища из Павликова треугольника.

Павликов треугольник расположен на передней стенке влагалища в виде гладкой поверхности, рыхло сращен с мочевым пузырем и при-

легает к моче-пузырному треугольнику Лъето. Оба треугольника не имеют складок, слизистые оболочки лишены подслизистого слоя и плотно, без складок, сращены с мышечной оболочкой, хорошо иннервированы и васкуляризованы со множеством мелких эпителиальных гнезд.

При цистоскопии оценивались: наличие остаточной мочи, тонус и емкость мочевого пузыря, расположение устьев мочеточников, акцентировалось внимание на состоянии слизистой оболочки и сосудистом рисунке. Биоптаты исследовались с использованием универсального светового микроскопа LEIKA DM 4000B (Германия). Микрофотографии получены с помощью цифровой камеры LEIKA DFC 320 (Германия) и компьютерной программы LEIKA QWin.

Исследования были утверждены локальным этическим комитетом и выполнены с информированного согласия женщин в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (ВМА) (Эдинбург, Шотландия, 2000).

Средний возраст пациенток представлен в виде среднего (M) ± стандартное отклонение (SD); 95% доверительный интервал. Статистический анализ результатов исследования проведен при помощи программы Microsoft Excel (Microsoft 365 MSO, США) с использованием стандартных методов биостатистики.

Результаты

Повышенное содержание лейкоцитов в моче выявлено в 38% случаев, а бактериурия представлена: грамотрицательная микрофлора (*Escherichia coli* в 22% случаев, *Enterobacter faecalis* – в 14%), грамположительная флора выявлена в 27% случаев, *Candida* – в 1,5%. Нозокоммиальные возбудители выявлены в 23,5% случаев: *Klebsiella pneumonia* – 18,2%, *Proteus mirabilis* – 5,1%. В 12 случаях наблюдалась контаминация более 10000 КОЕ/мл: *E. Coli* у восьми пациенток, *Staphylococcus saprophyticus* и *Proteus mirabilis* у четырех.

Инфицирование влагалища выявлено у 79 % женщин. При микроскопии влагалищ-

ного мазка среднее число лейкоцитов составило 22,3 + 1,1. При бактериологическом посеве выделены: *Escherichia coli* в 27% случаев, *Enterobacter faecalis* – в 19%, грамположительная флора выявлена в 32%, *Candida* – в 10,1% случаев, *Klebsiella pneumonia* – 20,1%. *Proteus mirabilis* – 10,4%. При этом *Ureaplasma urealiticum* у 5,8%, *Mycoplasma hominis* у 2,2%, у 5,6% - инфицирование вирусом герпеса II типа, ВПЧ у 8,5%, цитомегаловирус у 0,1%. Возбудители генитальной инфекции выявлялись чаще в виде ассоциаций у 57,8% женщин, в их составе присутствовало от 2 до 5 инфекционных агентов, хотя бы одна инфекция, передаваемая половым путем.

Осмотр мочевого пузыря выявил следующие изменения: менее выраженные – гиперемия слизистой оболочки в области треугольника Лъето (очаговая или диффузная) и более грубые – атрофия слизистой, признаками которой являлись истончение и сглаженность рельефа, обеднение сосудистого рисунка, при легком контакте тубуса цистоскопа с поверхностью слизистой отмечается ломкость и кровоточивость сосудов с реактивными микрокровоизлияниями.

Характерные для лейкоплакии изменения слизистой – плоскоклеточная метаплазия уротелия с явлениями паракератоза, акантоз, не всегда соответствуют цистоскопической картине, диагноз лейкоплакии ставился только лишь после морфологического исследования.

По данным проведенного гистологического исследования визуально здоровой слизистой из треугольника Лъето плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия была неоднородной: отмечена выраженная в различной степени изменчивость эпителиального слоя, основанная на чередовании очагов атрофии, гиперплазии и метаплазии, что относится к маркерам онкологического риска. Начальные стадии трансформации переходного эпителия в многослойный плоский (рис. 1), проявляются расширением эпителиального слоя с гидropической дистрофией его элементов.

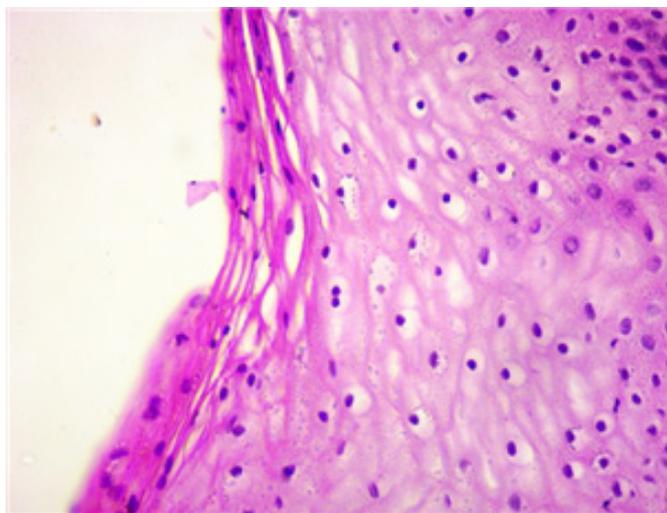


Рисунок 1. Расширение эпителиального слоя с гидropической дистрофией треугольника Лъето. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Увеличение x100

Эти изменения эпителия сочетались с кератогиалиновой дистрофией и пролиферацией его элементов, утративших сходство с переходным, редко определялись брунновские гнезда, часть которых трансформировалась в кистозный и железистый цистит. Подслизистый слой стенки был расширен, отечен и полнокровен, инфильтрирован клетками воспалительного ряда, изменения отмечались в микроциркуляторном русле с расширением просвета сосудов, стазами эритроцитов, с явлениями эритродиapedеза.

Изменения в цитодифференцировке переходного эпителия не являются преобразовательными, а нестабильные зоны переходят друг в друга. Возможно, что при устранении воспалительного и механического факторов, морфологические изменения подвергнутся обратному развитию.

Слизистая Павликова треугольника покрыта пластом зрелого многослойного плоского эпителия с ороговением и участками атрофии, очагового койлоцитоза и паракератоза. В подэпителиальной строме скудная очаговая лимфоидная инфильтрация (рис. 2).

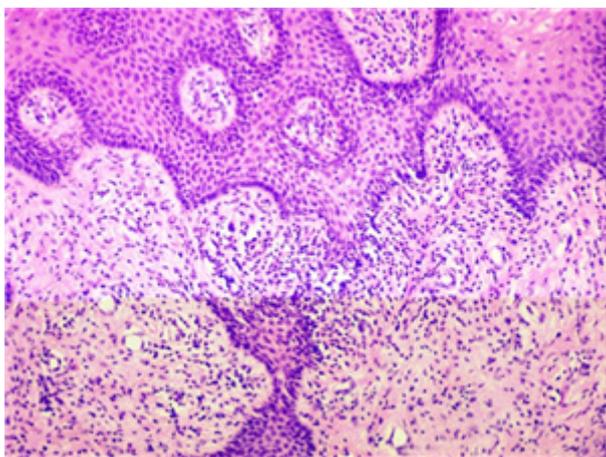


Рисунок 2. Очаги гиперплазии и лейкоплакии слизистой Павликова треугольника. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото. Увеличение x100

При морфологической оценке биоптатов выявлена воспалительная реакция слизистой влагалища с синергическими фоновыми доброкачественными процессами в виде очагов гиперплазии, лейкоплакии (без атипии) и очагами кистозного и железистого цистита с мелкими очагами плоскоклеточной лейкоплакии с поверхностной эрозией слизистой и легкой степени дисплазии.

Обсуждение

По результатам настоящего исследования во влагалище и в моче выявлена инфекция как патогенная, так и условно-патогенная, наибольшую активность и вирулентность составляли микроорганизмы, присущие кишечнику (кишечная палочка, энтерококк фекальный), причем в основном в форме микст-инфекции.

Кишечная палочка является наиболее частой причиной развития ИНМП у молодых и сексуально активных женщин, микрофлора влагалища служит ключевым фактором в восприимчивости организма женщин к инфекциям [21]. Патологическая микрофлора влагалища как самостоятельно вызывает ИНМП, так и способствует росту и развитию других уропатогенов [22,23].

Клинико-эндоскопические и морфологические исследования позволяют характеризовать взаимоотношение контактных по расположению участков влагалища и мочевого пузыря. Анатомическая близость стенок мочевого пузыря и влагалища приводит к структурным изменениям исследуемой зоны при длительном воспалительном воздействии и позволяет про-

вести структурно-морфологический анализ: инфекция из влагалища проникает в мочевой пузырь через микроциркуляторную кровеносную и лимфатическую системы, межсинаптические щели и межтканевые гнезда, вызывая изменения, свойственные хроническому циститу вплоть до грубых морфологических форм – лейкоплакии. Нарушения уротелиального барьера приводят к развитию различных патологических процессов, которые интерпретируются в большинстве случаев как воспалительные, но признаки гиперплазии и метаплазии относятся к маркерам онкологического риска.

Заключение

Полученные данные клинических, эндоскопических и патоморфологических изменений, могут быть выделены в понятие «хронического цистовагинита». Предложенная трактовка патологических процессов – это рациональный подход к диагностике и лечению различных форм патологии мочевого пузыря и влагалища. Заболевания мочевого пузыря неопухолевого генеза нужно рассматривать как гетерогенный синдром с недостаточно изученными вариантами морфогенеза. Результаты проведенного исследования имеют существенное значение для понимания патоморфогенеза новообразований мочевого пузыря.

Профилактика онкологических заболеваний связана с предупреждением ранней инициации неопластических процессов, а значит, и в своевременной диагностике и лечении воспалительных заболеваний как мочевого пузыря, так и влагалища.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021: 12.
2. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(2): 134-146.
3. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрарова Э.Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. Урология. 2002; 2: 8-14.
4. Глобычко П.В., Аляев Ю.Г., Гаджиева З.К. и др. Применение гиалуриновой кислоты в лечении хронического цистита. Эффективная фармакотерапия. Урология. 2011; 5: 8-10.
5. Синякова Л.А., Косова И.В. Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. Consilium Medicum. 2014; 16(7): 29-33.
6. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. Intern J General Med 2011; 4: 333-334. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S11767>
7. Guidelines on urological infections, European Association of Urology, 2021.
8. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Желтикова Я.Д. Эффективность комплексной терапии хронических рецидивирующих циститов у женщин, протекающих на фоне урогенитальных инфекций. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14(6): 94-99.
9. Naber K.G., Schito G., Botto H., Palou J. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. European Urology. 2008; 54(5): 1164-1178. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.05.010>
10. Перепанова Т.С. Место цефалоспоринов в лечении нижних отделов мочевых путей. Акушерство, гинекология и репродукция. 2009; 3: 6-11.
11. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Дехнич А.В. и др. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности «ДАРМИС». Экспериментальная и клиническая урология. 2012; 2: 78-83.
12. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006.
13. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря: Дис. ... док. мед. наук. Москва, 2009.
14. Hooton T., Stamm W. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection.

Infect Dis Clin N Am. 1997; 11: 551-581. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70373-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70373-1)

15. Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: Дис. ... док. мед. наук. Москва, 2009.
16. Гаджиева З.К., Казилов Ю.Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Урология. 2016; 3: 65-76.
17. Perrotta C., Aznar M., Mejia R. et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008, Issue 2.
18. Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. Consilium Medicum. 2016; 18(6): 87-93. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.6.87-93
19. Деревянко Т.И., Рыжкова Э.В., Толчанов С.А. Применение препарата Полиоксидоний при лечении женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями нижних отделов мочевых путей. Эффективная фармакотерапия. 2012; 40: 12-15.
20. Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Васильев А.А., Крайний П.А. Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей вирусной этиологии. Вестник урологии. 2017; 5(1): 26-31. <https://doi.org/10.21886/2306-6424-2017-5-1-26-31>
21. Косова И.В., Барсеян В.А., Лоран О.Б., Синякова Л.А., Лукьянов И.В., Колбасов Д.Н., Кружалов А.Н., Алиева М.И. Этиологические факторы развития нарушений мочеиспускания у женщин. Consilium Medicum. 2022; 24(7): 451-455. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.7.201791>
22. Lewis AL, Gilbert NM. Roles of the vagina and vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. GMS infect Dis. 2020; 8: Doc02. <https://doi.org/10.3205/id000046>
23. Morill S, Gilbert NM, Lewis AL. Gardnerella vaginalis as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From in vivo Models. Front Cell infect Microbiol. 2020; 10: 168. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00168>

References

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: MNIIOI im. P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITs Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2021.S.12. (In Russ.)
2. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Eidelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S. and the research group DARMIS-2018. Antibiotic resistance of causative agents of community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the DARMIS-2018 multicenter study. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2019; 21(2):134-146. (In Russ.)
3. Strachunsky L.S., Rafalsky V.V., Sekhin S.V., Abrarova E.R. Practical approaches to the choice of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections. Urology. 2002; 2: 8-14. (In Russ.)

4. Globychko P.V., Alyaev Yu.G., Gadzhieva Z.K. et al. The use of hyaluronic acid in the treatment of chronic cystitis. Effective pharmacotherapy. *Urology*. 2011; 5: 8-10. (In Russ.)

5. Sinyakova L.A., Kosova I.V. Antimicrobial therapy for uncomplicated urinary tract infections. *Consilium Medicum*. 2014; 16(7): 29-33. (In Russ.)

6. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Intern J General Med* 2011; 4: 333-334. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S11767>

7. Guidelines on urological infections, European Association of Urology, 2021.

8. Kondratieva Yu.S., Neimark A.I., Zheltikova Ya.D. The effectiveness of complex therapy of chronic recurrent cystitis in women occurring against the background of urogenital infections. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist*. 2014; 14(6): 94-99. (In Russ.)

9. Naber K.G., Schito G., Botto H., Palou J. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *European Urology*. 2008; 54(5): 1164-1178. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.05.010>

10. Perepanova T.S. The place of cephalosporins in the treatment of the lower urinary tract. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2009; 3: 6-11. (In Russ.)

11. Perepanova T.S., Kozlov R.S., Dekhnich A.V. Empirical choice of antimicrobials in uncomplicated lower urinary tract infection: the DARMIS resistance study. *Experimental and clinical urology*. 2012; 2: 78-83. (In Russ.)

12. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections: A guide for physicians. St. Petersburg: SpecLit, 2006. (In Russ.)

13. Andreeva Yu.Yu. Morphological and molecular biological factors for the prognosis of bladder cancer: Dis. ... doc. honey. Sciences. - Moscow, 2009. (In Russ.)

14. Hooton T., Stamm W. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin N Am*. 1997; 11: 551-581. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70373-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70373-1)

15. Gadzhieva Z.K. Urodynamic studies in the diagnosis and treatment of urination disorders: Dis. ... doc. honey. Sciences. - Moscow, 2009. (In Russ.)

16. Gadzhieva Z.K., Kazilov Yu.B. Features of the approach to the prevention of recurrent infections of the lower urinary tract *Urology*. 2016; 3: 65-76. (In Russ.)

17. Perrotta C., Aznar M., Mejia R. et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2008, Issue 2*.

18. Shulzhenko A.E., Shchubelko R.V., Zuikova I.N. Recurrent mixed infections of the urogenital tract in women: a strategy for correcting mucosal immunity. *Consilium Medicum*. 2016; 18(6): 87-93. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.6.87-93 (In Russ.)

19. Derevyanko T.I., Ryzhkova E.V., Tolchanov S.A. The use of Polyoxidonium in the treatment of women with chronic infectious and inflammatory diseases of the lower urinary tract. Effective phar-

macotherapy. 2012; 40: 12-15. (In Russ.)

20. Ibishev Kh.S., Krakhotkin D.V., Vasiliev A.A., Krainii P.A. Recurrent lower urinary tract infection of viral etiology. *Bulletin of Urology*. 2017; 5(1): 26-31. <https://doi.org/10.21886/2306-6424-2017-5-1-26-31> (In Russ.)

21. Kosova I.V., Barseghyan V.A., Loran O.B., Sinyakova L.A., Lukyanov I.V., Kolbasov D.N., Kruzhalov A.N., Alieva M.I. Etiological factors in the development of urination disorders in women. *Consilium Medicum*. 2022; 24(7): 451-455. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.7.201791> (In Russ.)

22. Lewis A.L., Gilbert N.M. Roles of the vagina and vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. *GMS infect Dis*. 2020; 8: Doc02. <https://doi.org/10.3205/id000046>

23. Morill S., Gilbert N.M., Lewis AL. *Gardnerella vaginalis* as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From in vivo Models. *Front Cell infect Microbiol*. 2020; 10: 168. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00168>

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Удалов Константин Викторович, заведующий отделением онкоурологии, Городская клиническая больница №1, г. Новосибирск; ассистент кафедры урологии НГМУ; научный сотрудник Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск.

E-mail: k.udalov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5864-4480>

Информация об авторах

Титяев Игорь Иванович, д.м.н., профессор, врач-уролог высшей квалификационной категории отделения урологии, Городская клиническая больница №1, г. Новосибирск.

E-mail: titayev.pro@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3384-7147>

Абдуллаев Натиг Ариф Оглы, д.м.н., ведущий научный сотрудник Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск.

E-mail: patol@inbox.ru

Тихонов Игорь Викторович, д.м.н., врач уролог-андролог высшей квалификационной категории, ООО «Хеликс Алтай», г. Барнаул

E-mail: urologagmu@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9159-1007>

Касьянов Денис Сергеевич, врач-уролог, Городская клиническая больница №1, г. Новосибирск.

E-mail: kasyanovds@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5797-519X>

Contact information

Corresponding author: Konstantin V. Udalov, Head of the Department of Oncourology, City Clinical Hospital No.1; Assistant of the Department of Urology, Novosibirsk State Medical University;

Researcher of the Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk.

E-mail: k.udalov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5864-4480>

Author information

Igor I. Tityaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Urologist, Department of Urology, City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia.

E-mail: titayev.pro@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3384-7147>

Natig A. Abdullayev, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Fellow, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk.

E-mail: patol@inbox.ru

Igor V. Tikhonov, Dr. Sci. (Med.), Urologist-Andrologist, Helix Altai, Barnaul

E-mail: urologagmu@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9159-1007>

Поступила в редакцию 01.03.2023

Принята к публикации 27.04.2023

Для цитирования: Титяев И.И., Удалов К.В., Абдуллаев Н.А., Тихонов И.В., Касьянов Д.С. Воздействие микрофлоры на патоморфологическую перестройку слизистых влагалища и мочевого пузыря при хронических цистопатиях. *Бюллетень медицинской науки*. 2023; 2(30): 49-55. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-49>

Citation: Tityaev I.I., Udalov K.V., Abdullaev N.A., Tikhonov I.V., Kasyanov D.S. Impact of microflora on pathomorphological reorganization of vaginal and bladder mucous membranes in chronic cystopathy. *Bulletin of Medical Science*. 2023; 2(30): 49-55. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-49> (In Russ.)